FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1939 N° 84

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

ESCHBACH (Marie-Joseph-Frédéric)

Né le 3 Mai 1913 à Ingersheim

LE ROLE DES REINS
dans la détermination du diabète sucré et de ses différentes formes cliniques

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU COMMERCE
10, RUE CROIX-BARAGNON, 10
—
1939

LE ROLE DES REINS
dans la détermination du diabète sucré
et de
ses différentes formes cliniques

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548002_0041

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1939 N°

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

ESCHBACH (Marie-Joseph-Frédéric)

Né le 3 Mai 1913 à Ingersheim

LE ROLE DES REINS
dans la détermination du diabète sucré et de ses différentes formes cliniques

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU COMMERCE
10, RUE CROIX-BARAGNON, 10
—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

	MM.
Doyen	André FORSTER, ✻, ✪ I.
Assesseur	G. SCHAEFFER, ✻, ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

	MM.
Clinique médicale B	AMBARD, ✻, ✪ I.
Embryologie et tératologie	ANCEL, ✻, ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE, ✻, ✪ I.
Histologie	BOUIN, ✻, ✪ I.
Clinique O. R. L.	CANUYT, ✻, ✪ I.
Anatomie	FORSTER, ✻, ✪ I.
Clinique chirurgicale A	LERICHE, ✻, ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX, ✻, ✪ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING, ✻, ✪ A.
Clinique dermatologique	PAUTRIER, ✻, ✪ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF, ✻, ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB, ✻, ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB, ✪ I.
Clinique Infantile	ROHMER, ✻, ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER, ✻, ✪ I.
Pharmacologie	SCHWARTZ, ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN, ✻, ✪ A.
Hydrologie et climatologie	VAUCHER, ✻, ✪ I.
Physique biologique	VIES, ✻, ✪, I.
Clinique chirurgicale B	WEISS, ✻, ✪ A.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Histologie	ARON, ✻, ✪ I.
Anatomie	BELLOCQ, ✻, ✪ I.
Anatomie pathologique	GERY, ✪ I.

CHARGÉS D'UN COURS AGRÉGÉS

MM. CALLOT.
FONTAINE, ✪ A.
TULASNE.
ROMEY, ✻, ✪ A.
KAYSER, ✪ A.
GUNSETT, ✻, ✪ I.

MM. HANNS, ✻, ✪ I.
KELLER, ✪ I.
REISS.
WAITZ.
GELMA, ✻, ✪ I.
HUMBERT, ✻, ✪ A.

MM. KREIS, ✪ A.
STAHL.
WOLF, ✻, ✪ A.
CHIVALLE, ✪ A.

CHARGÉS D'UN COURS COMPLÉMENTAIRE

M. ROEDERER, ✪ I. M. MEYER (Marcel), ✪ I. M. SIMON, ✻, ✪ A.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. CHAVIGNY, ✻, ✪ I. M. STOLZ, ✻, ✪ I. M. WEILL, ✻, ✪ I.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Professeur de Clinique Médicale,
Directeur de l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Membre associé national de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'honneur.

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse, de la bienveillante sollicitude avec laquelle il nous a accueilli et guidé.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE STRASBOURG

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR FORSTER

Professeur d'Anatomie.

MONSIEUR BOUIN

Professeur d'Histologie.

MONSIEUR SCHWARTZ

Professeur de Pharmacologie.

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

Cet ouvrage, nous l'avons composé sous la haute direction de M. le Professeur CASTAIGNE. Nous avons voulu faire une étude du « rôle des reins dans la détermination du diabète sucré et de ses différentes formes cliniques ».

Nous nous sommes inspiré des expériences si concluantes faites par M. le Professeur CASTAIGNE, qui nous montrent, d'une part une diminution ou disparition de la glycosurie, d'autre part une augmentation de celle-ci, selon que les reins sont atteints de lésions scléreuses ou épithéliales.

Nous montrerons les relations que présente cette fluctuation de la glycosurie avec le seuil d'élimination du glucose qui peut modifier de deux façons la glycosurie; soit en l'augmentant si la hauteur du seuil s'abaisse, soit en la restreignant si le seuil s'élève.

Nous diviserons notre sujet en deux grands chapitres :

dans la première partie, nous parlerons de la répercussion de l'insuffisance rénale, caractérisée par une diminution du pouvoir de concentration des reins sur la glycosurie et la glycémie;

dans la deuxième partie, nous étudierons l'influence clinique de la variation du seuil du glucose et nous en donnerons une explication physiologique.

Les idées que nous rapportons, nous les devons à M. le Professeur Castaigne qui, par des expériences menées de façon objective et rationnelle et par des observations cliniques approfondies, a mis en lumière le rôle que l'on doit attribuer aux reins dans la pathogénie et la clinique du diabète. Par ses expérimentations et ses observations cliniques, il a montré la répercussion des lésions rénales au cours de cette maladie et en a expliqué les modalités.

En suivant les travaux de notre Président de thèse, complaisons-nous à répéter cette phrase des pensées de Claude Bernard : « Rien n'est vrai que ce qui est vérifié par l'expérimentation. »

CHAPITRE PREMIER

Hyperglycémie sans glycosurie ou glycosurie allant en diminuant dans les cas de néphrite chronique urémigène

Nous montrerons, dans ce chapitre, que les lésions scléro-atrophiantes des reins interviennent au cours du diabète et modifient les recherches de laboratoire concernant la glycosurie et la glycémie. Nous verrons que la glycosurie diminue et disparaît même, cependant que la glycémie, loin de suivre le même chemin, va en augmentant. Chez les urémiques non diabétiques, on observera aussi de temps en temps une hyperglycémie sans glycosurie. Ceci est inconstant. Mais nous trouverons toujours une hyperprotéidoglycémie. Enfin, les recherches expérimentales de M. le Professeur CASTAIGNE, sur des chiens présentant une néphrite chronique urémigène, illustrent d'une façon indiscutable ce syndrome clinique.

1. Observations de diabétiques chez lesquels la glycosurie disparaît au cours d'une néphrite chronique urémigène.

A) Cas de diabétiques présentant une néphrite chronique urémigène.

OBSERVATION I. — Nous sommes en présence d'un malade de 58 ans, atteint de diabète sucré, qui présente 210 grammes de glucose par 24 heures dans les urines, sa glycémie est de 2 gr. 50.

Au début, le régime imposé fait tomber le sucre à 25 grammes par litre et par 24 heures dans les urines. Mais peu à peu, le sucre remonte à 90 grammes, puis à 250 grammes, malgré la sévérité du régime.

On institue alors une cure d'insuline qui fit tomber la glycosurie à 50 grammes, quoique on lui permit des hydrates de carbone.

Au bout d'un certain temps, on constate que le malade ne présente plus de glycosurie. Il augmente alors les hydrates de carbone, tout en gardant encore la même dose d'insuline. Puis, il cesse de lui-même l'insuline. La glycosurie reste négative. Cependant, le malade présente une augmentation de la polyurie et des symptômes généraux : perte de forces et amaigrissement. On fait une prise de sang, qui révèle une glycémie de 3 gr. 10.

En faisant les épreuves fonctionnelles des reins, on constate une insuffisance de concentration pour l'urée, et on en conclut que le malade présente aussi une insuffisance de concentration pour le glucose. De plus, une épreuve d'hyperglycémie montre une augmentation de l'aire du triangle de Marcel Labbé. Donc ce malade, tout en ne présentant pas de glycosurie, réagit comme un diabétique dans son sang.

On lui redonne de l'insuline en faisant varier la dose d'après sa glycémie qu'on maintint toujours dans les environs de 1 gr. 30. En même temps, on lui donne le régime des néphrétiques. Sa perte de forces et son amaigrissement disparaissent. Mais le malade ne peut pas se passer d'insuline, sinon les symptômes généraux dus à son diabète réapparaissent.

OBSERVATION II. — Chez un autre malade ne présentant pas de glycosurie, on fit l'épreuve d'hyperglycémie qui donna les résultats suivants :

temps	glycémie (gr.)
½ h. après.	3,80
1 h. après.	3,78
1 h. 30 après.	3,65
2 h. après.	3,64
2 h. 30 après.	3,67
3 h. après.	3,94
3 h. 30 après.	3,86
4 h. après.	3,20
4 h. 30 après.	3,56

Donc, cette épreuve d'hyperglycémie, avec sa durée de réaction hyperglycémique et la surface du triangle de Marcel Labbé, montre que ce malade est un véritable diabétique, mais sans glycosurie. Ce qui s'explique pas une néphrite chronique urémigène révélée par une baisse du pouvoir de concentration des reins.

L'examen de ces malades nous montre donc les trois symptômes suivants : d'abord, par la clinique, nous voyons que la glycosurie diminue, puis disparaît sous l'influence d'une néphrite chronique; l'élimination insuffisante et prolongée du bleu de méthylène nous permet de révéler cette lésion rénale; enfin, malgré cette disparition de la glycosurie, nous trouvons une glycémie dépassant de beaucoup la normale et variant autour de 3 grammes.

Ces faits ont déjà été mis en évidence par M. le Professeur Casstaigne, qui a conclu que « des lésions de néphrite chronique avérée, survenant chez

un malade présentant tous les signes de certitude d'une néphrite chronique urémigène, peuvent entraîner la disparition de la glycosurie, en même temps que la glycémie, non seulement ne baisse pas, mais a tendance, en général, à augmenter ».

Et, du point de vue pathogénique, nous admettons qu'il s'agit bien là d'une intervention rénale vraie, tenant à ce que les reins de ces diabétiques ont perdu la plus grande partie de leur pouvoir de concentration de glucose, de même qu'ils concentrent mal l'urée et les substances colorantes.

2. Malades non diabétiques, mais atteints de néphrite chronique urémigène et ne présentant pas de l'hyperglycémie vraie.

L'hyperglycémie, chez de tels malades, est tout à fait problématique, et si on en trouve, il faut toujours soupçonner un diabète antérieur ou concomittant. En effet, il y a une singulière différence au point de vue de la possibilité d'une rétention sanguine du glucose, entre, d'une part un sujet qui a tellement de sucre en excès dans le sang qu'il est obligé de faire appel à l'élimination par l'urine pour s'en débarrasser, et, d'autre part, un malade non diabétique qui a dans le sang juste la quantité de glucose nécessaire à son organisme, et qui, par conséquent, n'a pas besoin de faire appel à l'élimination urinaire de son rein.

Le Professeur Castaigne a trouvé des cas d'hyperglycémie vraie chez de tels malades, mais selon ses constatations, lorsqu'on trouve une hyperglycémie nette et persistante, chez un malade atteint de

néphrite chronique urémigène, on doit se méfier de la possibilité d'un diabète antérieur ou concomitant, et l'on devra tâcher de dépister ce diabète par toutes les épreuves classiques en la matière.

3. L'hyperprotéidoglycémie au cours des néphrites chroniques urémigènes.

Cette notion a été mise en lumière par les travaux de Bierry et Rathery, dans le livre sur les sucres de l'organisme normal et pathologique.

Le taux normal du sucre protéidique dans le sang est de 0 gr. 80 à 1 gramme par litre. Le taux de ce sucre protéidique, toujours au-dessus de la normale dans la néphrite chronique urémigène, a une très grande valeur pronostique, d'après Rathery.

Dans son livre, nous lisons : « Une hyperprotéidoglycémie légère, autour de 1 gr. 20, indique un état général déjà légèrement touché. Même si le chiffre de l'urée sanguine est peu élevé ou normal, elle comporte un pronostic un peu plus réservé que ne le ferait porter le taux de l'urée. »

« Une hyperprotéidoglycémie moyenne de 1 gr. 20 à 2 grammes assombrit nettement le pronostic.

« Une hyperprotéidoglycémie très élevée supérieure à 2 grammes, indique un pronostic grave à brève échéance, elle ne se rencontre que dans les derniers mois d'une néphrite chronique à évolution lente qui va se terminer par un coma urémique ou des accidents d'urémie digestive ou pulmonaire. »

Le Professeur Castaigne souligne l'importance de cette hyperprotéidoglycémie qu'il met au-dessus de

l'hyperglycémie des diabétiques devenant urémiques. D'après lui, ils sont dus à un mécanisme pathogénique analogue. RATHERY, en collaboration avec Mlle LEVINA et M. VIVARIA, a déjà insisté sur le fait que « cette élévation anormale du sucre protéidique dans le sang traduit une formation endogène de ce sucre spécial, beaucoup plus importante qu'il est nécessaire pour parer aux besoins de l'organisme : il s'agit donc d'un trouble jusqu'alors ignoré et portant à la fois, sur le métabolisme des glucides et celui des protides ».

Mais si cet auteur insiste sur le trouble du métabolisme de ces deux corps, M. le Professeur CASTAIGNE fait ressortir la part du rein. Car, il est hors de doute que le fait, qu'on constate ces troubles au cours des néphrites chroniques urémigènes chez des malades non diabétiques, les rapproche, du point de vue de la physiologie pathologique de l'élimination rénale, des cas que nous venons d'étudier.

4. Données expérimentales et anatomo-cliniques, concernant l'hyperglycémie sans glycosurie au cours des lésions rénales entraînant une insuffisance de concentration urinaire.

Le Professeur CASTAIGNE, par ses expériences faites sur le chien, apporte de nouvelles preuves d'ordre expérimental au rôle que joue l'insuffisance de concentration des reins dans la détermination d'un syndrome hyperglycémique sans glycosurie. Il provoque la glycosurie phlorizique et la glycosurie expérimentale chez des chiens atteints de néphrite urémigène.

Il part de ce fait constaté par Von Mernig, en efft, que « l'administration à un chien, même inanitié d'une dose suffisante de phlorizine, produit infailliblement, en peu d'heures, une glycosurie sans hyperglycémie ».

A la suite de cette constatation, que purent faire tous les expérimentateurs en administrant la phlorizine par ingestion et mieux encore par injection. ? On eut l'idée, toute naturelle, de se demander si les lésions rénales entravent ou favorisent cette glycosurie, et Klemperer, en 1896, put montrer, dans une série de cas cliniques, que cette glycosurie spéciale est diminuée en intensité du fait des altérations des reins en même temps que Schabad, à la même époque, en produisant expérimentalement une néphrite à des animaux au moyen de bichromate de potassium, constata que « certaines lésions rénales mettent obstacle à la glycosurie phlorizique ».

Le Professeur Castaigne, dans ses expériences, fit cette constatation d'importance primordiale et sur laquelle seule nous voulons insister ici :

à savoir que sur des sujets atteints de lésions rénales, ou sur des animaux auxquels on a provoqué expérimentalement des altérations des reins, la glycosurie phlorizique est diminuée.

Klemperer, à 10 malades atteints de néphrite chronique, donne, par ingestion, jusqu'à 10 grammes de phlorizine, et sept fois il note l'absence de glycosurie consécutive qui est constante, importante et durable chez les sujets sains ayant pris les mêmes

doses. L'auteur en conclut que le « rein atteint de néphrite chronique perd la propriété d'éliminer du glucose ».

Achard et Delamare introduisent la phlorizine à leurs malades, par injection et à des doses suffisantes pour donner à tout sujet sain, une glycosurie très nette. De plus, ils spécifiaient que leurs malades étaient atteints de néphrites chroniques interstitielles, dans lesquelles l'insuffisance de concentration des reins est toujours très marquée; enfin, dans un certain nombre de cas, ils ont pu faire plus tard l'autopsie des sujets ayant subi l'épreuve de la phlorizine, et ce sont ces seuls cas dont nous tiendrons compte ici comme étant sûrement hors de discussion au point de vue du diagnostic des lésions qui furent, soit des lésions classiques de néphrite sclé-reuse atrophique, soit de destruction des reins par double hydronéphrose terminée par urémie. Il s'agit de six observations tout à fait précises.

L'observation LXXIII concerne un malade entré dans le service du Professeur Achard, avec une rétention d'urée considérable et des accidents d'urémie convulcive : l'épreuve de la phlorizine n'entraîne pas de glycosurie; l'autopsie fait constater une double hydronéphrose, réduisant chaque rein à une enveloppe de 5 millimètres à 1 centimètre de rein très sclérosé.

L'observation LXXIV est celle d'un malade mort d'œdème aigu du poumon dont l'anaglycosurie avait été absolue à la suite de l'injection de la dose habituelle de phlorizine : les deux reins furent, à l'autopsie, trouvés atteints d'hydronéphrose avec atrophie et sclérose de la substance corticole.

Les observations LXXV et LXXVI sont des cas analogues de malades atteints de cancer gastrique qui, soumis à l'épreuve de la phlorizine quelques temps avant leur mort, ne présentèrent ni l'un, ni l'autre, de glycosurie très nette. Or, l'autopsie montra qu'en même même temps qu'un cancer de l'estomac, chacun de ces deux malades avait une néphrite scléreuse atrophique tout à fait nette, du double point de vue macroscopique et histologique.

L'observation LXX, est un cas de néphrite chronique urémigène qui, un mois avant sa mort, ne présente aucune trace de sucre dans ses urines après injection de phlorizine. L'autopsie confirma le diagnostic clinique : « Dans la couche corticale, on trouve de multiples zones complètement fibreuses avec quelques rares vestiges de tubuli. En dehors de ces zones de destruction complète, on trouve de nombreux glomérules fibreux et de l'endartérite. »

L'observation LXXI est de même ordre : trois injections de phlorizine, pratiquées à six ou huit jours d'intervalle, ne déterminent aucune glycosurie. A l'autopsie, on trouve des lésions absolument calquées sur la précédente, avec endartérite plus accentuée.

Il résulte donc de toutes ces constatations d'ordre expérimental et anatomo-clinique, que les lésions scléreuses des reins s'opposent à la production de la glycosurie phlorizique et une telle constatation vient s'ajouter aux documents que nous avons fourni sur la disparition de la glycosurie chez toute une série de malades dont le diabète sucré s'était compliqué de néphrite chronique : les deux ordres de faits concordent complètement entre eux.

5. Nouvelles constatations expérimentales.

Ces constatations d'ordre expérimental sont dues à notre Président de thèse.

Les protocoles d'expérience comportèrent toujours : d'abord l'étude de la concentration maxima de l'urée dans l'urine suivant la méthode conseillée par Ambard chez le chien, ensuite l'élimination provoquée d'une substance colorante, puis l'épreuve de la plorizine; enfin, le dosage du glucose et de l'urée dans le sang.

En ce qui concerne le dosage de l'urée, si sa rétention dans le sang au cours de cette maladie du chien, a pu être confirmée, en revanche, il fut facile de constater que de multiples causes surajoutées à l'insuffisance rénale pouvaient faire varier parfois du simple au double, cette rétention azotée et ce fut le début des travaux de Castaigne, sur les azotémies d'origine extra-rénale, qui ont amené l'ensemble des médecins actuels à considérer que les résultats des dosages de l'urée sanguine n'ont pas de valeur en eux-mêmes, avant qu'on les ait interprétés, en vue de savoir s'ils dépendent entièrement, ou non d'une insuffisance rénale.

En revanche, la baisse du pouvoir de concentration des reins vis-à-vis de l'urée parut toujours en rapport avec une insuffisance spécifiquement rénale, et l'élimination nettement diminuée des substances colorantes éliminées par les reins parut avoir la même valeur au point de vue du diagnostic du fonctionnement, parce que due au même processus physico-pathologique, c'est-à-dire à ce que les reins concentrent mal les substances qu'ils doivent éliminer.

L'épreuve de la phlorizine toujours pratiquée chez de tels chiens, dont l'autopsie prouva ultérieurement qu'ils étaient atteints de néphrite chronique urémigène, nous a fait constater, chez tous, en utilisant l'injection, à la dose de 2 milligrammes, qu'on n'obtenait jamais, même des traces, de glycosurie.

D'autre part, le dosage du sucre libre du sang pratiqué par la méthode de Baudoin montra, à la suite des injections de phlorizine, une augmentation de la glycémie, et jamais de diminution; mais, même dans quelques cas où la dose du sucre du sang fut trouvée augmentée d'une façon notable, jamais, alors même que l'urine du chien était recueillie à la période exacte où le sang avait été trouvé si augmenté, on a constaté le passage du glucose dans les urines.

De ces constatations expérimentales précises sur la néphrite chronique urémigène du chien, on peut donc déduire que, pour les cas observés, dans des conditions énoncées ci-dessus, il y eut toujours une concordance très nette entre : d'une part, l'absence de glycosurie phlorizique et, d'autre part, la diminution du pouvoir de concentration des reins, vis-à-vis de l'urée et des substances colorantes; de plus, jamais la baisse de la glycémie, signalée chez les sujets sains, à la suite de l'injection de phlorizine n'a été notée chez l'animal ayant une néphrite chronique urémigène spontanée. Il y a donc une identité parfaite, entre ces résultats d'ordre expérimental et ceux observés en clinique chez l'homme.

CHAPITRE II

Interprétation et signification biologique du terme « seuil de l'élimination urinaire »

Nous parlons de « seuils des éliminations urinaires » et non pas de « seuil rénal ». Nous voulons spécifier par là que ce n'est pas la substance propre des reins qui est à l'origine du phénomène de seuil, mais nous ferons intervenir un facteur tissulaire et humoral.

Le terme seuil d'élimination urinaire a été déduit, en physiologie, de la comparaison que l'on a pu faire, dès qu'on a commencé à doser et à comparer entre elles, les substances chimiques contenues : d'une part, dans les urines, et, d'autre part, dans le sang. Jusqu'à ce que l'on ait employé ce procédé d'étude physiologique, on admettait que le rein concentrait pour éliminer par les urines, toutes les substances dissoutes contenues dans le sang; on se rendit compte, lorsque l'on commença à connaître la composition chimique exacte du sang, que tout se passait comme si les reins faisaient un choix entre ces diverses substances.

Pour expliquer ce phénomène s'appliquant au Na Cl et au glucose, on créa l'expression faisant image de « seuil » et, à partir de ce moment, on sut d'une façon indiscutable, que les substances contenues dans le sang, doivent être divisées en deux groupes, du point de vue de leur élimination urinaire : les unes qui sont susceptibles d'être éliminées, à quelques doses minima qu'elles existent dans le sang, les autres qui ont besoin, pour s'éliminer par les urines, d'avoir atteint un certain taux dans le sang; on appelle les premières « substances sans seuil » et les autres « substances avec seuil » et la hauteur du seuil était représentée par le chiffre au-dessus duquel leur élimination par l'urine se produit : le glucose ou le chlorure de sodium du sang peuvent donc s'élever jusqu'à ces chiffres, représentant la hauteur respective du seuil, sans que le chlorure ou le glucose soient éliminés par les urines, mais dès qu'est atteint ce chiffre limite, représentant la hauteur du seuil, d'une part pour le glucose, d'autre part pour le Na Cl, la glycosurie ou la chlorurie se produit.

A partir de 1920, le Professeur Ambard fit faire, à l'étude des seuils, un progrès considérable par une série de travaux qui parurent d'abord dans la première édition (1914), puis dans les trois éditions successives de son livre sur la physiologie normale et pathologique des reins.

A cette époque, sous l'influence des travaux de Widal et de ses collaborateurs sur la rétention des chlorures, on admettait que cette rétention était due à une insuffisance spéciale des reins devenant inca-

pables d'éliminer les chlorures, même dans des cas où ils laissaient passer facilement des substances hétérogènes, telles que l'urée et les autres dérivés des protides.

C'est alors qu'au Congrès de Liège, les professeurs ACHARD et CASTAIGNE apportèrent des observations et des expérimentations montrant que les reins n'étaient pas la principale cause de la rétention des chlorures et qu'il fallait invoquer aussi un facteur circulatoire et un facteur humoro-tissulaire.

Donc, la première question de physiologie normale et pathologique que nous devons nous poser est donc si les « seuils normaux et pathologiques » sont commandés exclusivement par le fonctionnement des reins sains et malades, ou si d'autres facteurs ne peuvent pas intervenir pour expliquer l'obstacle relatif à l'élimination urinaire que l'on a dénommé « seuil », et qui, comme l'a montré le Professeur AMBARD, peut varier sensiblement d'un sujet à l'autre selon qu'il est sain ou malade, ainsi que chez le même sujet à différentes étapes de sa maladie, au besoin d'un jour à l'autre, comme nous le verrons pour le diabète. Mais pour nous diriger dans l'étude pathogénique des seuils du glucose, il faut d'abord, envisager ceux du chlorure de sodium dont la composition particulièrement simple permet de constater une pathogénie moins complexe qu'en ce qui concerne les seuils du glucose.

Interprétation biologique du Seuil NaCl par une hypothèse extra rénale

Notre Président de thèse, le Professeur Castaigne, avait, dès le premier Congrès de médecine française de Liège, à l'occasion du si remarquable rapport de Widal et Javal, combattu la théorie proposée par ces auteurs et selon laquelle une insuffisance particulière des reins suffisait à expliquer tous les cas de rétention chlorurée.

Dans un travail plus récent sur le chlorure de sodium dans l'organisme (*Journal médical français*, décembre 1933, p. 401), est expliquée en détail l'hypothèse de travail, adoptée par le Professeur Castaigne à ce sujet, depuis sa communication de Liège, et nous pensons devoir reproduire intégralement ici ce texte, pour bien préciser la conception que le Professeur Castaigne se fait de la nature intime des seuils, aussi bien concernant le NaCl que le glucose, et les autres substances avec seuil.

« La nature intime des seuils, se rattache à la notion si bien mise en évidence par Achard et Loeper, du mécanisme régulateur de la composition du sang. Il y a des substances (comme le chlorure de sodium, le glucose, etc.), dont les humeurs, les cellules et les tissus de l'organisme ont absolument besoin, à un taux bien équilibré, pour que leur fonc-

tionnement soit normal; au-dessous de ce taux, l'attirance des tissus pour les substances (leur chimiotaxie positive, si je puis m'exprimer ainsi) est telle que les humeurs et les tissus de l'organisme ne s'en laissent pas priver; au contraire, lorsque cette dose est dépassée, la teneur nécessaire de l'organisme étant atteinte, et au delà, la chimiotaxie positive ne joue plus et les reins peuvent éliminer alors la quantité de ces substances qui excède la dose nécessaire à l'organisme, c'est-à-dire « l'excès sur le seuil », selon l'expression dont on se sert couramment, mais on comprend déjà qu'il ne s'agit pas là d'un seuil rénal, mais d'un *seuil humoral et tissulaire*.

« Que si, par suite d'une circonstance physiologique ou pathologique, les humeurs ont besoin d'une dose très élevée de NaCl ou de glucose, leur chimiotaxie positive augmente et le seuil s'élève, alors que, dans ces conditions opposées, la chimiotaxie diminuant, le seuil s'abaisse. Ainsi donc la notion de seuil du NaCL nous paraît plus en rapport avec les besoins éminemment variables des tissus et des humeurs en chlore, qu'avec les fonctions ordinairement stables des reins, et ainsi d'ailleurs seraient expliquées, beaucoup mieux que par un seuil d'origine rénal les modifications incessantes de ce seuil d'un moment à l'autre.

« Et cela nous fait comprendre aussi que le sang, les humeurs et les tissus, n'ayant aucun besoin des substances excrémentielles (urée et autres déchets, ou substances étrangères à l'organisme) dont elles cherchent à se débarrasser, ont plutôt une chimio-

taxie négative pour celles-ci qui, pour cette raison, ne présentent aucun seuil d'élimination; sans doute, il ne s'agit là que d'une hypothèse, mais hypothèse pour hypothèse, nous la préférons à celle qui explique le seuil et ses variabilités par des propriétés spécifiques variables des reins, que rien encore ne prouve, tandis que par de nombreuses expériences et constatations cliniques, on peut prouver l'attirance du sel et de l'eau vers le péritoine d'un animal où l'on a injecté des solutions hypertoniques vers les tissus et les humeurs des malades qui ont des brûlures très étendues, etc. »

Sans doute, en ce qui concerne le chlore, cette explication pathologique a-t-elle pu être discutée dans ses détails; il n'en reste pas moins qu'elle nous paraît conserver toute sa valeur, en ce qui concerne le glucose.

Interprétation biologique du Seuil du glucose et ses variations

L'interprétation biologique que nous avons proposée pour le NaCL peut-elle être admise pour le glucose ?

Nous le croyons, sans doute avec d'importantes adjonctions cependant, tenant à la différence qu'il y a entre le NaCL et le glucose qui est loin d'être un corps simple et qui présente même des états d'association dans l'organisme, dont nous connaissons déjà le *glucose protéidique,* grâce aux travaux de Bierry et Rathery et dont nous soupçonnons beaucoup d'autres formes d'ordre pathologique et même thérapeutique, ne serait-ce que celles qui, comme l'ont montré Mauriac et Aubertin, se constituent sous l'influence de l'insuline.

Nous pensons donc, tout d'abord, qu'en raison des modifications que peut subir le glucose du sang à l'état pathologique, il faut étudier sûrement le seuil du glucose séparément selon qu'il s'agit d'un sujet sain ou d'un sujet diabétique.

Le seuil du glucose chez les sujets non diabétiques, c'est-à-dire la dose de glycémie minima, à partir de laquelle le sucre commence à être éliminé par les urines, est loin d'être identique chez deux personnes également bien portantes, examinées à la

même période de la journée et dans des conditions égales; mais ce qui est encore plus inattendu, c'est que, chez un même sujet, ce chiffre varie souvent d'un jour à l'autre et que, dans le cours de la même journée, ce chiffre est loin d'être toujours le même.

Cette constatation, à elle seule, peut déjà faire présumer que si la hauteur du seuil dépend des reins, elle est commandée par d'autres raisons physiologiques, expliquant ces variations.

Le seuil d'élimination du glucose chez les diabétiques, les variations constatées, au point de vue de la hauteur du seuil, sont beaucoup plus considérables, non seulement d'un sujet à l'autre, mais encore chez le même sujet, ce qui est difficilement imputable au seul fonctionnement rénal, à moins que l'on prouve que celui-ci varie continuellement vis-à-vis du glucose, chez le même malade. En tout cas, voici une série de variations de la hauteur du seuil, facilement constatables chez le même diabétique d'après le Professeur Castaigne.

A. — La hauteur du seuil du glucose, chez un diabétique, ne doit pas être représentée par un seul chiffre, mais par deux : l'un représentant *le seuil d'apparition* du glucose, et l'autre le *seuil de disparition.*

En prenant, comme sujet d'étude, un diabétique rendu aglycosurique par le régime et en le soumettant à une épreuve de glycémie provoquée, voici ce que l'on constate par l'étude faite, de demi-heure en demi-heure, de sa glycémie et de sa glycosurie.

	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Avant l'ingestion de glucose	1 gr. 93	0
½ heure après l'ingestion de glucose	2 gr. 43	0
1 heure	3 gr. 03	+ +
1 h. 30	3 gr. 16	+ +
2 heures	2 gr. 72	+ +
2 h. 30	2 gr. 65	+ +
3 heures	2 gr. 43	+
3 h. 30	2 gr. 19	+
4 heures	1 gr. 57	+
4 h. 30	1 gr. 56	0
5 heures	1 gr. 57	0

On voit donc très nettement que la glycosurie est apparue à un moment où la glycémie était entre 2 gr. 43 et 3 gr. 03.

Le taux du sucre sanguin correspondant au début du passage de glucose dans l'urine est donc compris entre 2 gr. 43 et 3 gr. 03. Il est probablement de l'ordre de 2 gr. 75. Ce chiffre définit ce que les auteurs danois ont désigné sous le nom de *seuil d'apparition du glucose.*

Si l'on suit maintenant la branche descendante de la courbe, on voit que le sucre urinaire disparaît, pour une glycémie comprise entre 1 gr. 57 et 1 gr. 56. Le seuil rénal du glucose apparaît donc, sur la deuxième fraction de la courbe, au niveau de 1 gr. 57. Les auteurs danois le désignent sous le nom de *seuil de disparition du glucose.*

Seuil d'apparition et seuil de disparition n'ont donc pas la même valeur, le seuil d'apparition étant plus élevé que le seuil de disparition. Il n'y a rien de moins fixe que le seuil du glucose chez deux dia-

bétiques différents, et même chez le diabétique examiné plusieurs jours de suite.

Chez un même sujet, le seuil, c'est-à-dire la glycémie minima à partir de laquelle le sucre apparaît dans l'urine, varie d'un jour à l'autre. En outre, lorsque le seuil est dépassé, et qu'il existe de la glycosurie, celle-ci n'augmente pas régulièrement à mesure que la glycémie s'élève. Il en résulte que, examiné à plusieurs reprises, le même patient présente, pour un même taux de sucre sanguin, des excrétions très variables de glucose; parfois aussi, à une élévation de la glycémie correspond une diminution de la glycosurie, *et il apparaît ainsi, avec évidence, que la concentration du glucose dans le sang n'est pas le seul facteur qui règle la glycosurie.*

Mais, pour nous cantonner à la question exclusivement pathogénique du « seuil du glucose », nous sommes amenés à nous poser la question suivante : peut-on vraiment admettre que des phénomènes si variables et parfois même absolument opposés ont, comme seule explication valable, du point de vue de la physiologie pathologique, une variation de ce que l'on a appelé le seuil rénal ? Cela paraît tellement invraisemblable que Rathery déclare nettement : « il faut abandonner la notion classique du seuil au cours du diabète, car elle n'explique rien et ne fait que traduire des phénomènes ».

De son côté, Govaerts déclare que, pour expliquer les variations de la glycémie par rapport à la glycosurie, « il est commode de déclarer que le niveau du seuil varie d'un individu à l'autre et qu'il se modifie beaucoup d'un moment à l'autre, chez le

même sujet, pour des raisons inconnues. Mais il est évident que cette manière de s'exprimer n'est, à aucun titre, une explication physiologique ».

M. le Professeur CASTAIGNE ajoute encore, au sujet du calcul du seuil du glucose, tel que le pratiquent AMBARD et CHABANIER, que ce calcul ne donne pas le chiffre vrai du seuil, et, comme l'ajoute encore GOVAERTS, « cette manière de procéder crée une équivoque entre le seuil au sens de Claude BERNARD et le seuil calculé d'AMBARD, le même mot désigne, d'une part, une valeur directement observable, c'est-à-dire le taux minimum de glycémie pour lequel, dans ces conditions définies, le glucose apparaît dans l'urine; et, d'autre part, la portion de la glycémie que, chez un diabétique, le rein doit considérer comme inexistante, avant d'éliminer le reste, selon les lois de la constante uréo-sécrétoire ».

Pour toutes ces raisons, on voit donc que le seuil d'élimination du glucose, tel qu'on l'a étudié en clinique, doit être une résultante de toute une série de facteurs très complexes, et *non pas un seuil exclusivement rénal.*

B. La signification attribuée au terme « seuil du glucose » en clinique courante.

A l'heure actuelle, le seuil des diabétiques, tel qu'on l'étudie en clinique, représente le poids de sucre par litre de sang, au-dessus duquel le rein élimine le glucose, d'après les mêmes lois que l'urée: ce chiffre est éminemment variable, et l'on se sert justement de ses variations en clinique pour apprécier le pronostic des diabétiques.

Peut-on dire qu'ainsi compris, le seuil soit un élément exclusivement d'origine rénale ? Nous ne le croyons pas, et nous pensons qu'on est en droit de faire intervenir les facteurs éminemment complexes qui sont représentés par le terme générique de « *métabolisme glucidique* » dont s'est servi RATHERY et il attribue à ce dernier processus une importance beaucoup plus grande qu'à l'élément rénal.

Et sous ce terme de métabolisme glucéidique, il faut comprendre, non seulement le coefficient d'utilisation des glucides qui joue un rôle important chez les diabétiques, mais encore la variabilité des formes chimiques du glucose formées au cours des déviations pathologiques de ce processus. Les travaux de BIERRY et RATHERY nous en ont fait connaître une forme du plus haut intérêt, sous le nom « de sucre protéidique » et ils nous ont appris l'intérêt clinique que présente l'hyperprotéidoglycémie au cours du diabète et aussi des néphrites chroniques. Mais, en dehors de cette alliance entre sucre et protéides, combien d'autres corps complexes se forment, à l'aide du glucose dont le métabolisme est dévié; il s'en forme aussi de spécieux comme l'ont montré MAURIAC et AUBERTIN au cours du traitement insulinique et toutes ces combinaisons complexes du glucose engendrent des corps nouveaux à grosses molécules, dont l'élimination par les reins doit être beaucoup plus difficile que celle de glucose libre.

On conçoit donc, si ce processus est exact, comme nous le croyons, qu'il y a là une cause d'augmentation possible ou de régression, de la glycémie, pouvant se produire ou disparaître brusquement dans

le cours de la journée et qui explique, en partie, les variations de ce que l'on a appelé le seuil du glucose des diabétiques et qu'il n'y a, pour ce processus, aucun élément rénal qui intervienne.

Il est bien vraisemblable aussi qu'il y a, de la part des tissus des diabétiques, une appétence, une chimiotaxie positive pour le sucre qui doit exister, particulièrement, chez des diabétiques qui ont eu pendant longtemps une glycosurie abondante, tout en ne prenant que très peu d'aliments hydrocarbonés : alors la glycémie augmente sans intervention des reins eux-mêmes; dans d'autres cas, au contraire, il peut se faire qu'une glycémie, hors de proportion avec les besoins actuels de l'organisme fasse cesser la chimiotaxie positive, et alors le sucre passe plus abondamment dans l'urine et les variations de ces processus peuvent avoir lieu en sens inverse, non seulement chez le même malade, à des dates variées, mais parfois aussi à des moments différents de la même journée, expliquant ainsi les variations de la glycosurie et de la glycémie, par des variations momentanées dans certains cas, durables dans d'autres, de la fixation du sucre par les humeurs et les tissus : ne sait-on pas, d'ailleurs, que le traitement insulinique fait varier la hauteur du seuil du glucose et que les hormones de l'organisme peuvent agir de même.

En somme, nous avons l'impression que ces variations du seuil du diabétique, telles qu'on les étudie en clinique, ont une physiologie pathologique extrêmement complexe que Rathery a eu raison

d'attribuer aux variations du « métabolisme glucidique ».

C. *Influence des reins sur les variations de la glycosurie par rapport à la glycémie des diabétiques.*

Le rein agit au moins de deux façons sur la *glycémie, soit en l'augmentant, soit en la restreignant.*

1. — L'augmentation de la glycémie due à une insuffisance spécifiquement rénale est indiscutablement prouvée par les faits cliniques aussi bien qu'expérimentaux du Professeur Castaigne.

A partir du moment où la glycémie est au-dessus du seuil, le glucose est éliminé selon les mêmes lois que les substances sans seuil, identiquement à l'urée, dit Ambard, identiquement à la créatinine dit Govaerts, et s'ils ont une divergence sur un point de doctrine, ils admettent que les reins « qui concentrent mal », dit l'un, « qui filtrent mal le sang au niveau des glomérules », dit l'autre, retiennent le glucose, sinon d'une façon absolument identique, tout au moins d'une façon parallèle aux substances sans seuil.

Ainsi donc il est admis qu'un rein insuffisant par sclérose, éliminant mal le glucose, augmente pour cette raison la glycémie, comme l'ont mis en lumière les faits indiscutables rapportés dans la première partie de ce travail.

2. — L'élimination exagérée du glucose par rapport à la glycémie du sujet, peut-elle être attribuée à une lésion ou à un trouble fonctionnel des reins ?

Certaines constatations cliniques, notamment cel-

les d'Achard et de Delamare avaient constaté des cas de glycosurie phlorizique exagérée chez les malades ayant eu une néphrite épithéliale aiguë, passagère.

La glycosurie phlorizique elle-même a été attribuée, par certains auteurs, à une exagération du fonctionnement rénal vis-à-vis du glucose.

Mais alors même qu'on admettrait cette cause d'élimination exagérée du glucose par rapport à la glycémie, comme nous avons admis le processus inverse sous l'influence de la sclérose de la substance corticale, il n'en reste pas moins vrai que les variations innombrables de la glycosurie par rapport à la glycémie, constatées chez des malades diabétiques, sont loin d'être toujours d'origine rénale et même comme l'affirme le Professeur Castaigne sont bien plus souvent dues à des *troubles des tissus, des humeurs et du métabolisme des sucres;* aussi l'expression d'élément rénal donnée à l'ensemble de ces faits, n'est pas une dénomination *qu'on peut accepter du point de vue de la physiologie pathologique.*

A l'heure actuelle, il est possible de séparer en deux groupes bien différents, l'ensemble des faits cliniques, qu'on a mis sur le compte de très nombreuses variations des seuils d'élimination, dont nous venons d'envisager la physiologie pathologique.

Les faits cliniques attribués à la variation des seuils d'élimination du glucose

Le premier groupe constitue un véritable syndrome, tout à fait particulier, et se caractérisant par de la *glycosurie sans hyperglycémie et sans aucun signe général de diabète,* sauf la *glycosurie :* c'est ce syndrome que l'on a décrit sous le nom de *diabète rénal,* vocable que M. le Professeur Castaigne n'adopte pas complètement, pour la raison qu'aucune preuve péremptoire n'a été donnée de la nature exclusivement rénale de la glycémie.

Le second groupe comprendra une série de faits essentiellement différents les uns des autres, mais qu'on a réunis ensemble : parce qu'ils dépendraient tous des *variations innombrables du seuil de l'élimination du glucose au cours du diabète.*

1° Le syndrome glycosurique sans hyperglycémie.

Ce syndrome, appelé encore « diabète rénal », est très caractéristique dans les cas typiques. La description qu'en a donnée Rathery *est devenue, à très juste titre, classique.*

C'est donc la description de ce syndrome que nous allons donner ici, d'après une série d'observations de M. le Professeur Castaigne; pour affirmer l'existence de ce syndrome « il faut, dans chaque cas par-

ticulier, non seulement constater la glycosurie sans hyperglycémie, mais aussi l'existence d'une *intégrité complète du métabolisme des hydrates de carbone* ».

A. *Les caractéristiques essentielles du syndrome :*

a) La glycosurie généralement modérée, et n'atteignant 20 grammes que dans des cas exceptionnels; on la trouve habituellement dans toutes les mictions du nycthémère.

b) La glycémie doit être recherchée d'une façon très particulière. Il faut concordance des heures de prélèvement du sang et des urines dans le but d'y rechercher le glucose.

c) La glycosurie n'est pas influencée par l'ingestion modérée des glucides après avoir mis le malade au régime des diabétiques ordinaires et avoir constaté que la glycosurie n'est pas diminuée, on lui redonne progressivement un régime normal puis légèrement exagéré en hydrocarbures, et l'on constate que la dose de sucre, dans les urines, reste sensiblement la même : lorsque cette épreuve ainsi que cette contre-épreuve sont typiques et viennent s'ajouter aux deux premiers signes, on a tous les caractères typiques du syndrome dont on peut affirmer le diagnostic, sous réserve néanmoins que des examens ultérieurs, faits à des dates fixes (tous les mois, puis tous les deux mois), confirmeront ce même résultat. Ceci est très important, en raison de l'évolution possible vers le diabète ordinaire.

d) L'épreuve de l'hyperglycémie sera intéressante à faire *dans tous ses détails.* Lorsqu'il s'agit d'un diabétique vrai, le triangle de M. Labbé a une *aire*

beaucoup plus considérable que si l'on a affaire à un sujet normal. Or, pour un malade atteint du syndrome que nous étudions, *l'aire du triangle est sensiblement la même que chez un sujet normal.*

Voici, à titre d'exemple, les résultats de deux sujets : le premier est un diabétique vrai, le second est atteint du syndrome glycosurique sans hyperglycémie. Comme l'un et l'autre avaient sensiblement la même dose de glycosurie avant l'épreuve, les résultats du deuxième malade sont tout particulièrement instructifs.

OBSERVATION I. — Diabétique ordinaire classique, ayant évolué comme tel par la suite :

Ingestion de 50 granmmes de glucose pur le matin à jeun.

Dosage du glucose dans les urines avant la prise de sucre, puis les trois premières heures après son absorption :

Temps :	avant	1 h. après	2 h. après	3 h. après
Glycémie :	1 gr. 10	1 gr. 80	2 gr. 10	2 gr.

Notons, en plus, que la glycémie de ce malade ne revient normale qu'à la cinquième heure.

OBSERVATION II. — Ingestion de 50 grammes de glucose pur le matin à jeun.

Dosage du glucose dans les urines avant la prise de sucre, puis les trois premières heures après son absorption :

Temps :	avant	1 h. après	2 h. après	3 h. après
Glycémie :	1 gr. 08	1 gr. 20	1 gr. 04	1 gr.

La flèche d'hyperglycémie n'avait donc été chez ce sujet que de 12 centigrammes au lieu de 1 gramme

chez le précédent, et dura une heure, au lieu de 5 heures chez le diabétique vrai dont, avant l'épreuve, la glycosurie était la même à quelques centigrammes près.

e) Les signes habituels, à tout diabète, manquent toujours dans les formes pures du syndrome, c'est-à-dire par conséquent, que l'on ne constate ni *polydipsie, ni polyurie, ni polyphagie, ni déchéance* de l'organisme, ni corps acétoniques dans les urines, ni trouble de l'équilibre acide-base.

f) La nécessité de suivre les malades, pendant une longue période de mois et même d'années, après qu'on a porté le diagnostic du syndrome, est indispensable, car on évitera ainsi une erreur d'interprétation qui peut se produire après un seul examen, et on pourra suivre l'évolution de ces malades qui peut se faire de trois façons bien différentes.

Ces trois formes évolutives, sont :

1. Une forme passagère, tout à fait typique, durant simplement quelques mois, après lesquels les sujets n'ont plus de glycosurie.

Cette forme passagère a été constatée par le Professeur Castaigne surtout chez la femme enceinte, où elle est assez fréquente, apparaissant dès les premiers mois de la grossesse et disparaissant aussitôt après l'accouchement.

Chez l'enfant, on a eu également des cas typiques disparaissant, sans traitement spécial, lorsque le petit malade a été mis, dans de meilleures conditions d'hygiène et au plein air.

2. La forme durable, sans aucun symptôme surajouté, est beaucoup plus rare; le Professeur Castaigne a observé quelques cas.

Il s'agit alors de sujets qui présentent exclusivement des signes complets du syndrome et sans aucune adjonction d'autres manifestations morbides et sans altérations de leur santé générale.

3. Les formes de transition entre le syndrome et le diabète vrai. Du point de vue du pronostic, il est indispensable de les dépister, ce qu'on arrivera toujours à faire si l'on continue à suivre le malade, qui finit par évoluer vers un diabète; les symptômes qu'il ne faut pas manquer de rechercher et qui doivent donner une indication très utile, sont les suivants :

La recherche fréquente des corps acétoniques dans l'urine.

L'épreuve d'hyperglycosurie pratiquée assez fréquemment et dans de bonnes conditions, lorsqu'elle s'éloigne nettement de celle que nous avons indiquée, devra faire penser au diabète vrai. En voici, par exemple, un cas très typique du Professeur Castaigne :

Un malade de 43 ans, d'excellente santé, apprend à l'occasion d'une visite médicale en vue d'une assurance sur la vie, qu'il a de la glycosurie et il est alors considéré comme diabétique et traité comme tel, mais sans aucun résultat thérapeutique, car le régime bien établi et rigoureusement suivi, ne fait pas baisser sa glycosurie. A l'examen, on lui trouve l'ensemble du syndrome typique de l'hyperglycémie pure.

Cependant, les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie font douter du premier diagnostic :

Glycémie pratiquée selon la méthode de Baudoin.

avant ingestion du glucose. . . .	1,05 %	(gr.)
½ h. après.	1,26	
½ h. après.	1,26	
1 h.	1,73 %	(gr.)
1 h. 30	1,41	
2 h.	1,21	
2 h. 30	1,05	
3 h.	1,05	
3 h. 30	1,03	
4 h.	0,90	
4 h. 30	0,85	
5 h.	0,80	

Glycosurie.

avant l'ingestion du glocuse½. .	2,87 %	(gr.)
½ h. après.	5,07	
1 h.	12,24	
1 h. 30	29,14	
2 h.	24,06	
2 h. 30	14,06	
3 h.	4,98	
3 h. 30	Traces	
4 h.	Traces	
5 h.	Traces	

Cette augmentation trop considérable de la glycémie est surtout de la *glycosurie* à la suite de l'épreuve, nous incite à penser que le malade évoluera comme un diabétique ordinaire et doit être surveillé de très près.

Il faut, avant d'affirmer le diagnostic de diabète rénal pur, attendre que celui-ci ait fait sa preuve

et laisser le malade sous une certaine surveillance.

B. *La pathogénie du syndrome glycosurique sans hyperglycémie :*

a) La glycosurie phloridzique est certainement, du point de vue des symptômes observés, le syndrome qui se rapproche, pour ainsi dire trait pour trait, de celui que nous venons d'étudier. Nous savons, en effet, que si l'on injecte sous la peau d'un homme sain 5 milligrammes de phloridzine, selon la méthode préconisée par Achard et Delamare, on provoque une glycosurie très passagère, sans doute, mais qui, pendant sa courte évolution, évolue de pair avec une glycémie normale ou au-dessous de la normale. On a donc ainsi les deux premiers symptômes cardinaux du syndrome que nous avons décrit.

Le Professeur Castaigne a fait, chez des chiens, des injections de phloridzine à doses juste suffisantes pour provoquer une glycosurie continue, et il a pu provoquer chez l'animal la forme passagère.

Or, en faisant varier la nourriture des chiens, le Professeur Castaigne a pu constater qu'à aucune période de leur glycosurie phloridzique, l'excès d'hydrocarbones ne faisait monter ni la glycémie, ni la glycosurie et il a donc ainsi réalisé les signes caractéristiques du syndrome.

Les chiens ainsi traités n'ont pas eu de polyurie, n'ont pas souffert dans leur état général et leur glycosurie a disparu aussitôt après que les injections ont été cessées; donc, dans ces cas, le diabète rénal,

étudié chez l'homme, a été réalisé chez le chien.

Allant un peu plus loin, le Professeur CASTAIGNE a cherché à étudier comment se comporterait la perméabilité rénale chez ces chiens atteints de diabète rénal expérimental.

Nous n'avons pas osé conclure, néanmoins, de cette série d'expériences que le diabète rénal était dû exclusivement à l'hyperperméabilité des reins; pour cela, il nous eût fallu une preuve supplémentaire que nous avons recherchée et qui fut déficitaire, ainsi que nous allons le montrer maintenant.

b) Etude expérimentale de l'hyperperméabilité rénale aux substances colorantes chez des chiens soumis à l'action de la phloridzine.

Le Professeur CASTAIGNE fit l'exploration de la perméabilité rénale chez ces chiens par le sulfophénol-phtaléine. Or, en comparant la dose de phtaléine éliminée en une heure par ces chiens en expérience et aussi sur trois chiens normaux, préparés de la même façon, il a constaté que ceux qui étaient sous l'influence de la phloridzine depuis un mois éliminaient en une heure toujours nettement plus et souvent un quart en plus de phtaléine que les chiens normaux.

Une nouvelle conclusion s'impose donc, c'est que la glycosurie phloridzique chronique des chiens s'accompagnait d'un excès de la perméabilité rénale à la phtaléine.

c) La perméabilité rénale au cours du diabète rénal infantile.

L'épreuve de la phtaléine montre que le petit malade élimine, en une heure, un quart en plus de substance colorante que le sujet sain dont la dose de colorant trouvé dans ses urines fut constatée exactement la même que celle de quatre autres enfants sains examinés de la même façon, dans les jours qui suivirent. Et le Professeur CASTAIGNE a pensé que la perméabilité à la phtaléine était augmentée d'une façon notable chez les enfants atteints de diabète rénal.

Depuis lors, M. le Professeur CASTAIGNE a fait la même épreuve dans quatre autres cas de diabète rénal typique, ayant complètement guéri par la suite, et il a constaté cette hyperperméabilité à la phtaléine qui a cessé depuis leur guérison, de même que chez le premier malade.

LÉPINE, à la suite de ses multiples études sur différents animaux, arrive à cette conclusion dans son traité : « en résumé, l'intoxication phloridzique amène, dans divers réseaux capillaires, et particulièrement dans celui des reins (d'où la glycosurie sans hyperglycémie), le dégagement de glucose, au dépens du sucre virtuel ».

Pour expliquer la pathogénie du diabète rénal, le Professeur CASTAIGNE admet cette explication pathogénique, mais en y ajoutant *l'hyperperméabilité des reins* qu'il a constatée, d'une façon formelle chez les malades étudiés d'une façon très précise par lui.

En somme, la glycosurie phloridzique est due à une intoxication produisant à la fois une *hyperperméabilité des reins et un dégagement de glucose*

dans les capillaires des reins (et aussi de quelques autres organes, surtout les poumons) aux dépens du sucre virtuel du sang.

Le diabète rénal est dû au même mécanisme pathogénique, avec cette réserve qu'on ne connaît pas la cause déterminante de ces deux troubles pathologiques qui, dans le cas précédent, était la phloridzine, et qui, dans le syndrome envisagé, doit être un poison du même genre, mais encore inconnu, qui serait produit par une *viciation du métabolisme général de l'organisme :* c'est donc une première inconnue de grande importance, au point de vue de la pathogénie. Une seconde inconnue tient aussi à la question de savoir, *quel est le mécanisme intime de l'hyperperméabilité des reins.*

Nous croyons néanmoins devoir, en terminant l'exposé des questions concernant la pathogénie du diabète rénal, citer textuellement l'opinion de Govaerts à ce sujet, et qui est la suivante (en bas de la page 166 de son livre sur le fonctionnement des reins malades) : « L'anomalie congénitale, qui constitue le diabète rénal, peut être interprétée comme le résultat d'une aptitude normalement faible des cellules tubulaires à réabsorber le glucose. »

Govaerts admet, quel qu'en soit le mécanisme, que le diabète rénal est dû à une *exagération, d'origine rénale de l'élimination urinaire du glucose.* C'est ce que le Professeur Castaigne pense devoir admettre après ses premières expériences en proposant l'hyperperméabilité rénale comme cause pathologique et il pense aussi que la formation exagérée du glucose, au niveau des capillaires des reins, tel

que l'admettait Raphaël Lépine est indispensable à faire intervenir pour expliquer entièrement le mécanisme pathogénique au sujet duquel, néanmoins, il persiste quelques inconnues qu'il serait très utile de préciser. Et c'est pour cela que nous avons préféré employer, dans notre description, le terme de « *syndrome glycosurique avec glycémie normale ou basse* » que celui du diabète rénal ».

2° Les variations du seuil du glucose au cours des diabètes leur intérêt pour interpréter la bénignité ou la gravité d'un cas de diabète.

A. Méthodes d'Ambard, Chabanier et Lobo-Oneil pour étudier les variations des seuils des diabétiques et l'excès sur le seuil.

Ces méthodes n'indiquent pas le seuil vrai, tel que l'a défini Magnus, après la découverte de Claude Bernard.

Ce qu'elles fournissent, en réalité, c'est le seuil calculé qui est éminemment variable et l'intérêt que les auteurs y attachent consiste à comparer la courbe de la glycémie et celle du seuil calculé chez les sujets normaux et chez les différents diabétiques.

Les résultats obtenus, aux différents moment de l'examen, sont portés sur deux courbes superposées et l'on peut avoir deux aspects différents :

a) Les deux courbes sont toujours sensiblement parallèles : il s'agit alors de courbes de sujets normaux qu'on peut rencontrer chez certains diabétiques dont nous parlerons tout à l'heure. Les au-

teurs disent que, dans ces cas, la courbe des seuils est collée à celle de la glycémie.

b) Les deux courbes ne sont pas parallèles entre elles, mais évoluent d'une façon irrégulière, s'écartant davantage à certains moments qu'à d'autres; cet écart constitue *l'excès sur le seuil.*

c) L'intérêt de ce repérage de l'excès sur le seuil résulte de ce qu'il aurait une valeur pronostique, selon son intensité et ses modifications, possibles ou non, sous l'influence du régime alimentaire et du traitement insulinique, d'après les travaux de Chabanier et Lobo-Onell.

B. Les différents types de comportement de l'excès sur le seuil.

a) Chez un sujet normal, il n'y a jamais d'excès sur le seuil, puisque les deux courbes sont collées l'une à l'autre.

b) Diabétique dont l'élément rénal est nul (expression de Chabanier) : la courbe des seuils est accolée à celle de la glycémie, comme chez le sujet normal; Chabanier appelle encore cette forme : *diabète hyperglycémique pur.*

c) Diabétique dont l'élément rénal est peu marqué : le seuil demeure accolé à la glycémie, au cours d'une alimentation ordinaire, mais s'en sépare beaucoup, lors de l'arrivée brutale du taux du glucose dans le torrent circulatoire.

d) Diabétique avec élément rénal marqué : alors le seuil se laisse déprimer par les oscillations gly-

cémiques, que l'on observe dans les conditions ordinaires de l'alimentation.

Deux cas sont à considérer :

— La divergence des courbes, glycémie et seuil, est modérée; elle tend même à disparaître en un point relativement élevé de la courbe glycémique (CHABANIER dit que l'élément rénal est modérément marqué).

C. Méthode d'étude de l'excès sur le seuil en pratique médicale.

L'influence de l'excès sur le seuil, c'est-à-dire pour CHABANIER de *l'élément rénal,* lui semble donc considérable pour expliquer le déterminisme évolutif de tout diabète. L'appréciation simple et rapide de cet élément rénal serait donc extrêmement intéressante à déterminer. CHABANIER indique, dans ce but, un procédé permettant de se faire une idée de la valeur de l'excès sur le seuil. Pour ce faire, il soumet le diabétique à une ration fixe, et toujours la même, en hydrates de carbone; cet auteur a proposé le chiffre de 100 grammes en y ajoutant bien entendu une alimentation rationnelle en graisse et en albumine. Le sujet à examiner est soumis au régime précédent pendant cinq jours : au bout de ce laps de temps, *on détermine, le matin à jeun, sa glycémie et sa glycosurie.*

Théoriquement, trois éventualités peuvent se présenter, en admettant que chez les trois diabétiques soumis à ce même régime, on note une glycémie du même ordre, de 3 grammes, par exemple.

Le premier, avec un taux glycémique de 3 grammes, présentera une glycosurie nulle ou très basse : on dira, en pareille circonstance, que son élément rénal est nul, c'est-à-dire que son *seuil glycémique* et son *taux glycémique sont pratiquement accolés.*

Le deuxième diabétique, avec une même glycémie de 3 grammes, présente une glycosurie de 30 grammes par exemple; en pareille occurence, la valeur de l'excès sur le seuil est relativement faible, les courbes seuil et glycémie sont peu divergentes.

Le troisième malade, avec une même glycémie de 3 grammes, élimine 110 grammes de glucose; dans ce cas, la valeur de l'excès sur le seuil est très notable, les courbes seuil et glycémie sont très divergentes.

Au point de vue pratique, il serait relativement facile d'équilibrer le régime des deux malades précédents; ce sont des diabétiques de moyenne intensité. Quant au troisième, la difficulté d'équilibration du régime sera grande; on a affaire à un *diabète grave.*

Nous avons tenu à exposer, d'une façon purement objective, les déductions que Chabanier a faites du point de vue clinique et pronostique, grâce à l'étude de ce qu'il appelle « *l'élément rénal du diabète* ».

Dans cette thèse, nous avons cherché à expliquer et à éclaircir le comportement rénal et à montrer son rôle dans le diabète.

CONCLUSION

Nous avons montré la part des reins dans la variabilité des « seuils du glucose » qui, d'après M. le Professeur CASTAIGNE, n'est pas uniquement commandée par les fonctions rénales et nous avons vu qu'il faut faire intervenir un facteur tissulaire et humoral. On peut schématiser les deux façons différentes dont les reins se comportent, en disant que, dans un cas, il y a association d'un diabète avec insuffisance rénale, et dans l'autre, diabète par exagération des fonctions rénales.

1. *Association du diabète avec insuffisance rénale.*

La clinique nous montre, dans ce cas, une disparition de la glycosurie avec augmentation de la glycémie, en cas de néphrite chronique urémigène.

A côté des formes typiques de cette lésion rénale, nous avons montré qu'il existe des formes frustes se caractérisant par une mauvaise concentration urinaire et une hyperglycémie sans glycosurie.

Les expériences faites par M. le Professeur CASTAIGNE, sur les chiens, présentent une néphrite chronique urémigène vérifiée par l'autopsie, ont démontré de façon concluante ce syndrome d'hyperglycémie sans glycosurie. M. CASTAIGNE a aussi pu provo-

quer une hyperglycémie expérimentale chez des malades non diabétiques présentant tous les symptômes cliniques d'une néphrite chronique urémigène. Mais on n'a pas observé d'hyperglycémie spontanée d'une façon constante chez ces mêmes malades. Ce qui s'explique d'ailleurs par le fait que le glucose libre du sang ne dépasse pas habituellement le seuil dans ces cas.

Nous avons montré du point de vue pronostic du sucre protéidique du sang qu'on peut assimiler à un corps sans seuil, comme l'urée.

En résumé, en présence d'un syndrome d'hyperglycémie sans glycosurie, il faut toujours rechercher l'existence d'une néphrite chronique urémigène et traiter le malade à la fois comme un diabétique et comme un néphrétique.

2. *Le syndrome de glycosurie avec glycémie normale ou subnormale.*

Cette maladie ne s'accompagne d'aucun des signes habituels du diabète (polyurie, polyphagie, etc.) On ne constate qu'une glycosurie et une glycémie très peu influençables par l'ingestion d'hydrates de carbone.

Avant d'affirmer que le malade est atteint de cette forme de glycosurie à laquelle on a donné le nom de « diabète rénal », il faut dépister avec soins le diabète vrai, en se basant surtout sur l'épreuve d'hyperglycémie expérimentale.

La pathogénie de cette maladie est surtout due à une hyperperméabilité rénale pour le sucre, comme l'a démontré M. le Professeur CASTAIGNE, par ses expériences et ses études cliniques. Il ne faut jamais prescrire à ces malades ni insuline, ni une alimentation réduite en hydrate de carbone.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !

VU :
Le Président de la Thèse :
CASTAIGNE.

Vu : *Le Doyen,*
André FORSTER.

Vu et permis d'imprimer.

Clermont-Ferrand, le 7 Novembre 1939.
Pour le Recteur, le Vice-Président du Conseil de l'Université :
A. FORSTER.